

FÁBIO SATAKE GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DE
MALIGNIDADE PARA CÂNCER DE OVÁRIO EM
PACIENTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**
Uma Análise da Subdivisão em Três Categorias de Risco

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008

FÁBIO SATAKE GONÇALVES

**AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE RISCO DE
MALIGNIDADE PARA CÂNCER DE OVÁRIO EM
PACIENTES ATENDIDAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
Uma Análise da Subdivisão em Três Categorias de Risco**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima
Professor Orientador: Prof. Esdras Camargos
Professor Co-Orientador: Prof^a. Dra. Eleonora d’Orsi**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2008**

*Dedico este trabalho aos meus
pais, os meus verdadeiros ídolos
e heróis...*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por me presentear com esta família e fazer de mim capaz de enfrentar as dificuldades deste curso e da profissão que irei ocupar.

Aos meus pais, por me darem as condições necessárias para o meu estudo e formação. Por estarem presentes nos meus momentos de alegria e me ampararem nos momentos difíceis. Pelos valores ensinados, pelo amor e carinho que sempre precisei. Pela educação que me foi passada e por todo o esforço que fizeram para que meus sonhos pudessem se realizar. Muito, muito obrigado a vocês!!!

Ao meu orientador, Dr. Esdras, pelo tempo despendido, pela dedicação e atenção, pelo conhecimento e experiência transmitidos, pela amizade e principalmente por ser essa pessoa de caráter admirável, um profissional competente e um professor exemplar.

À professora Eleonora, pela paciência e contribuição indispensável.

Aos meus amigos de Curitiba que sempre me apoiaram e com os quais vivi e viverei momentos inesquecíveis.

Aos meus colegas da Med 03.2 que representam uma família com a qual vivi todos estes anos de curso. Uma turma que com certeza ficará marcada na história da medicina da UFSC e no meu coração. Um grupo em que tive a oportunidade de fazer amizades de valor inestimável. Amigos de estudo, de internato, de plantões, mas também amigos de festas, de viagens, de descontração, com quem pude dividir alegrias e frustrações. Amigos que me ajudaram muito e com os quais eu sei que poderei sempre contar. Sinto-me privilegiado em poder me graduar com esses futuros médicos.

À Marcelle Cavalini, pelo material cedido e que me ajudou muito na elaboração deste trabalho. Valeu Marcelle!

À Juliana, que sempre me apoiou nos meus objetivos.

Ao Douglas, colega de apartamento, sempre parceiro em todas as horas.

A todos os meus familiares, que tanto se orgulham ao mencionar o meu nome e que torcem pelo meu sucesso.

E a todos que de alguma forma me ajudaram e me apoiaram durante o curso e na realização deste trabalho. Um muito obrigado a vocês!

RESUMO

Introdução: O câncer ovariano representa a neoplasia maligna ginecológica de maior letalidade. Entretanto, a sintomatologia inicial é pobre e inespecífica, ocasionando diagnósticos em fases avançadas. A busca por métodos de diagnósticos precoces tem sido bastante estudada para otimização do tratamento e melhora do prognóstico.

Objetivos: Testar a eficiência do Índice de Risco de Malignidade (IRM), um algoritmo que incorpora o estado menopausal, aspecto ultra-sonográfico e a dosagem sérica do marcador tumoral CA125, na diferenciação entre neoplasias ovarianas benignas e malignas; analisar a subdivisão em três categorias de risco segundo o IRM; discutir condutas para cada nível de estratificação proposto.

Métodos: Foram incluídas retrospectivamente 105 pacientes portadoras de massas anexiais com indicação cirúrgica, entre janeiro de 1997 a setembro de 2008. Estado menopausal, aspecto ultra-sonográfico e dosagem do CA125 foram analisados sob a forma de IRM. Analisou-se a subdivisão em três categorias de risco e sugerida nova estratificação para a população estudada.

Resultados: IRM < 29 apresentou sensibilidade: 97,56%, especificidade: 97,6%, VPP: 97,4%, VPN: 60,6% e acurácia: 74,28% para presunção de benignidade. IRM > 200 obteve sensibilidade \approx 61%, especificidade: 89,06%, VPP, VPN e acurácia de 78,1% para malignidade.

Conclusão: Pacientes com IRM < 29 podem ser acompanhadas com certa segurança em unidades de atenção básica ou por ginecologistas gerais. Sugere-se que mulheres com índice > 200 sejam encaminhadas para uma unidade de atendimento terciário. Pacientes com IRM entre 29 e 200 devem ser acompanhadas cuidadosamente e encaminhadas quando houver forte suspeita de malignidade, principalmente quando IRM > 89.

Palavras-chave: Câncer de ovário, Índice de Risco de Malignidade, categorias de risco.

ABSTRACT

Background: Ovarian cancer represents the most lethal gynecological malignant tumor. However, the initial symptomatology is poor and nonspecific, leading to diagnosis in advanced stages. Many studies were done to search early diagnosis methods, with the objective to optimize the treatment and improve the prognostic.

Objectives: Test the efficiency of the Risk of Malignant Index (RMI), an algorithm that incorporates the menopausal state, the ultrasound aspect and the serum measurement of the tumor marker CA125, to differentiate ovarian cancer of the benign tumors; review the subdivision in three categories of risk based on RMI; discuss the conduct for each stratification level proposed.

Methods: One hundred and five patients with adnexal masses and with surgical indication were included retrospectively, between January 1997 and September 2008. The menopausal state, the ultrasound aspect and the CA125 measurement were evaluated using the RMI. The subdivision in three categories of risk was evaluated and a new stratification was suggested.

Results: RMI < 29 had sensibility: 97,56%, specificity: 97,6%, PPV: 97,4%, NPV: 60,6% and accuracy: 74,28% to benignity. RMI > 200 had sensibility \approx 61%, with specificity: 89,06%, PPV, NPV and accuracy: 78,1% to malignancy.

Conclusions: Patients with RMI < 29 can be managed with certain security in basic units or with general gynecologist. It is suggested women with RMI > 200 be directed to an advanced health unit. Patients with RMI between 29 and 200 must be managed carefully and be directed when there is a strong malignancy suspicious, especially with RMI > 89.

Key words: Ovarian cancer, Risk of Malignancy Index, risk categories.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição e percentual das pacientes conforme faixa etária.	10
Figura 2 – Percentual das pacientes conforme o laudo anátomo-patológico.	11
Figura 3 – Percentual das pacientes segundo estado menopausal.	11
Figura 4 – Distribuição percentual dos achados ultra-sonográficos.	12
Figura 5 – Frequência dos achados ultra-sonográficos de acordo com o laudo anátomo-patológico.	14
Figura 6 – Distribuição percentual das pacientes de acordo com a classificação segundo IRM e tipo histológico	16
Figura 7 – Curva ROC com as variáveis CA 125 e IRM.	17
Figura 8 – Distribuição percentual das pacientes de acordo com a classificação segundo IRM e tipo histológico ajustada à população do estudo.	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e estado menopausal.	12
Tabela 2 – Distribuição e percentual das pacientes conforme laudo anátomo-patológico e achados ultra-sonográficos.	13
Tabela 3 – Frequência dos achados ultra-sonográficos das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico.	13
Tabela 4 – Distribuição das dosagens de CA 125 quanto ao caráter histológico dos tumores, considerando como valor de corte 35 U/mL.	15
Tabela 5 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e classificação pelo IRM.	15
Tabela 6 – Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN e Acurácia das variáveis: Estado pós-menopausal, US, dosagem sérica do marcador CA 125 e IRM.	16
Tabela 7 – Informações obtidas com a curva ROC das variáveis CA 125 e IRM.	17
Tabela 8 – Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para diferentes valores de IRM.	18
Tabela 9 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e classificação pelo IRM com os pontos de corte <29, 29-200 e >200.	18
Tabela 10 – Distribuição percentual das mulheres de acordo com a classificação segundo IRM e risco de câncer em cada categoria.	19

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfa-fetoproteína
CEA	Antígeno carcinoembrionário
HU	Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago
IRM	Índice de Risco de Malignidade
mL	mililitro
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAP	Serviço de Anatomia Patológica
SAME	Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos
U	Unidade
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
US	Ultra-som
VPP	Valor Preditivo Positivo
VPN	Valor Preditivo Negativo

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
SUMÁRIO	x
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. MÉTODOS	6
3.1. Desenho do estudo	6
3.2. Local	6
3.3. Amostra	6
3.3.1. Critérios de inclusão	6
3.3.2. Critérios de exclusão	7
3.4. Procedimentos	7
3.5. Instrumento	7
3.6. Análise Estatística	8
3.7. Aspectos éticos	9
4. RESULTADOS	10
4.1. Estado Menopausal	11
4.2. Ultra-sonografia	12
4.3. CA 125	14
4.4. IRM	15
4.5. Comparação entre as variáveis	16
5. DISCUSSÃO	20
6. CONCLUSÃO	27
REFERÊNCIAS	28
NORMAS ADOTADAS	33
APÊNDICE 1 – Protocolo para coleta de dados	34
APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido	35
FICHA DE AVALIAÇÃO	37

1. INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é a principal causa de óbito entre as mulheres com tumores ginecológicos. No Brasil, apesar de sua baixa incidência, que corresponde a 2,14/100.000 mulheres, é a neoplasia ginecológica de mortalidade proporcional anual mais alta, com taxa de 55,4%¹ e na Europa e Estados Unidos é a quarta causa de morte por câncer.² O diagnóstico em fases avançadas apresenta uma sobrevida média em cinco anos de apenas 15,0%, enquanto que para os casos diagnosticados precocemente a sobrevida para o mesmo período é de cerca de 95,0%.³

O câncer de ovário representa um grupo de tumores que podem ser classificados de acordo com sua origem embriológica, cada uma delas com características distintas. São elas: epiteliais, germinativos, oriundos do estroma do cordão sexual e os metastáticos. Os tumores de origem epitelial representam cerca de 90% das neoplasias ovarianas. São derivados do ducto mülleriano e diferenciam-se formando tumores serosos, mucinosos, de células claras, endometrióides, células escamosas e transicionais.⁴ Tumores da linhagem epitelial acometem principalmente a população mais idosa, enquanto as neoplasias ovarianas germinativas predominam em pacientes mais jovens.⁵

A etiologia do câncer de ovário ainda não é claramente conhecida. Porém, existem fatores que conhecidamente podem aumentar o risco e também outros que são protetores. Vários estudos familiares e de caso-controle associaram a neoplasia de ovário e antecedentes familiares, sendo o binômio mais forte o mãe/filha. Pacientes com história familiar positiva de neoplasias mamária e de ovário possuem 5,0% a 10,0% de chance de desenvolverem essa doença.⁶

Alguns estudos apontam que o risco para malignidade de uma massa ovariana aumenta de cerca de 13% na pré-menopausa para 45% na pós-menopausa.⁷ O estado de menopausa é considerado como ausência de menstruações por um período de no mínimo 12 meses e idade acima de 40 anos, ou ainda, idade acima de 50 anos para mulheres previamente hysterectomizadas.⁸

Outro aspecto que pode estar relacionado é o fator ambiental. O câncer de ovário acomete com uma maior incidência em países industrializados, com exceção do Japão. A dieta também pode estar associada com um aumento do risco, principalmente se rica em

gordura animal, carnes e conservantes, enquanto que uma alimentação à base de pescados, vegetais e grãos parecem exercer um efeito protetor.⁴

Múltiparas possuem de 30 a 60 % menos risco de desenvolver câncer de ovário em comparação com as nulíparas e as primigestas com idade acima de 35 anos.⁸ Outro achado epidemiológico bastante consistente é a incidência reduzida entre as mulheres que fazem uso de contraceptivos orais. Da mesma maneira, amamentação, ligadura tubária e histerectomia também são fatores protetores bastante aceitos atualmente.⁸

A grande maioria dos casos de câncer de ovário inicia-se com um quadro clínico com uma escassez de sintomas. Queixas como dor, pressão e sensação de peso na pelve podem estar presentes. Outros relatos, como dor lombar, náuseas, distensão abdominal, flatulência e sangramento uterino anormal também podem ser mencionados.^{9, 10} Em decorrência dessa pobre sintomatologia nas fases iniciais da doença, cerca de 70,0% dos casos são diagnosticados nos estádios III e IV, e aproximadamente 70,0% dos tumores irão responder ao tratamento através de cirurgia e/ou quimioterapia citotóxica, no entanto, em grande parcela haverá recidiva.¹¹

Um ponto bastante relevante no tratamento do câncer de ovário relaciona-se com o profissional que realizará a intervenção cirúrgica na paciente. Foi observado que melhores resultados são obtidos se a cirurgia inicial for realizada por ginecologistas com formação em oncologia em unidades de referência.^{8, 12, 13} Portanto, há necessidade de se instituir instrumentos que auxiliem na identificação dos casos malignos, para que seja possível um pronto encaminhamento a centros especializados e conseqüente melhora no prognóstico.

Com base nos dados apresentados, a pesquisa por métodos de rastreamento precoce é de grande importância na abordagem e condução de massas pélvicas. Entretanto, até o presente momento, ainda não há um método diagnóstico adequado, uma vez que a definição dos aspectos a serem considerados na diferenciação de tumores malignos e benignos permanece controversa. Os dados clínicos, como em qualquer outra doença, são os guias para nortear as condutas a serem tomadas.

Um parâmetro bastante valioso que auxilia no diagnóstico diferencial de massas anexiais são os marcadores tumorais. Estas substâncias podem se elevar no sangue ou em outros fluidos orgânicos de pacientes portadores de neoplasias. Diversas categorias de marcadores têm sido investigadas para o diagnóstico precoce dos tumores ovarianos, entre as quais merecem destaque: as sialomucinas epiteliais, proteases com seus inibidores complementares e produtos de clivagem, citocinas, receptores e reagentes de fase aguda, hormônios, fatores promotores e inibidores de crescimento, citoqueratinas, lipídios e

lipoproteínas, proteínas oncofetais, auto-anticorpos, e mais recentemente, os perfis proteômicos.¹⁴ Nenhum dos marcadores tumorais estudados até o momento agrupa as características necessárias para ser usado isoladamente.¹⁵

Alguns marcadores que podem ser solicitados na suspeita de uma neoplasia ovariana são os chamados antígenos oncofetais, como o CEA, a AFP, e o antígeno glicoprotéico CA 125, que é, atualmente, o marcador mais conhecido e utilizado na condução clínica de pacientes com tumores epiteliais de ovário.⁵

O CA 125 é um antígeno glicoprotéico de alto peso molecular. É também conhecido como MUC 16, e foi inicialmente identificado por meio de anticorpos produzidos por animais imunizados com células de cistoadenocarcinoma seroso papilífero do ovário humano.^{15, 16}

Isoladamente, este marcador é o melhor existente, porém não possui a sensibilidade e especificidade consideráveis para avaliação de risco. Sua sensibilidade pode variar de 24,0% a 97,0% e seus níveis dependem principalmente do estágio e do tipo histológico do tumor. A especificidade varia entre 71,0% e 100,0%, porém é influenciada por eventos fisiológicos como a menstruação e por condições benignas como endometriose, além de estar presente em outras neoplasias e em aproximadamente 1,0% das mulheres normais.⁵

A elevação deste antígeno ocorre em cerca de 85,0% das mulheres em fases avançadas das neoplasias ovarianas,^{17, 18} no entanto, em fases iniciais, ele se apresenta aumentada em apenas 50,0% das pacientes.¹⁸ Frequentemente também está elevado em tumores benignos de ovário.¹⁸

Os níveis séricos do CA 125 podem ser interpretados com base num ponto de corte fixo (30 ou 35 U/mL) ou na dosagem seriada. Neste último caso, verifica-se que os níveis do marcador elevam-se rapidamente em tumores ovarianos pré-clínicos, enquanto permanecem relativamente estáveis nas pessoas normais.¹⁹

A ultra-sonografia pélvica transvaginal é atualmente o exame mais solicitado na investigação e diferenciação de massas anexiais. Vários estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar as alterações ultra-sonográficas sugestivas de malignidade. Quando utilizada como único método de rastreamento, apresenta uma sensibilidade de 75,0% e especificidade de 73,0% na presunção de tumores malignos.²⁰

Este exame de imagem pode fornecer vários detalhes da característica física do tumor pélvico, definindo tamanho da massa e auxiliando na diferenciação da sua natureza benigna ou maligna. Contornos irregulares, septações grosseiras, projeções papilares, componentes sólidos e grande volume sugerem malignidade.^{21, 22} A ultra-sonografia com Doppler, cuja utilidade é a visualização de fluxo sanguíneo, também revela informações importantes na

caracterização de massas provenientes dos ovários, visto que tumores malignos freqüentemente possuem neovascularização às custas de vasos sanguíneos com baixo suporte de musculatura lisa, apresentando assim, baixo índice de resistividade.^{8, 13} A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, em grande parte dos casos, não adicionam dados em relação à avaliação ultra-sonográfica.⁵

Em todos os casos em que for detectada uma massa ovariana sólida ou cístico-sólida, com diâmetro superior a 5 cm, em especial em pacientes pós-menopausadas em que haja suspeita de malignidade, indica-se a intervenção cirúrgica.^{23, 24}

Quando utilizados individualmente, os métodos citados (dosagem dos níveis de CA 125 e ultra-sonografia pélvica transvaginal) não se mostraram como um bom método de rastreio de tumores malignos de ovário. Dessa forma, várias propostas têm sido discutidas em todo o mundo com o objetivo de auxiliar na diferenciação entre tumores malignos e benignos.

Uma das propostas que têm sido bastante estudada e debatida é o Índice de Risco de Malignidade (IRM), um algoritmo que pode ser calculado com base nos níveis séricos de CA 125, na análise ultra-sonográfica e no estado menopausal da paciente.^{9, 25, 26} Em 1990, Jacobs et al.²⁵ foram os primeiros estudiosos a conceber e aplicar este índice. Foi observado um significativo incremento tanto na sensibilidade como na especificidade quando se comparou o IRM a cada variável separadamente. Mais adiante, Bailey et al.⁹ refizeram o mesmo estudo e confirmaram a efetividade do IRM em potenciais casos de neoplasia maligna ovariana ao avaliar a acurácia deste índice em pacientes encaminhadas a um centro de referência em oncologia ginecológica na Inglaterra. Entre os casos malignos incluídos em seu estudo, 87,4% apresentaram positividade no critério estabelecido.

Segundo o Guideline nº 34 da RCGO²⁷, as pacientes com massas anexiais podem ser classificadas em 3 grupos segundo o IRM: baixo, moderado e alto risco. O principal objetivo deste guia é auxiliar os profissionais no encaminhamento destas pacientes, direcionando qual o melhor serviço de saúde para cada uma.

Essa classificação em três níveis de risco ainda não foi testada em nosso meio. Considerando que ainda não há um consenso formal sobre qual destino cada mulher com tumor ovariano deva ter, torna-se importante uma análise de nossa população, a fim de discutir qual a melhor seleção e posterior condução de cada caso.

2. OBJETIVOS

- Avaliar a eficiência do IRM frente a outras formas de classificação de risco.
- Analisar a subdivisão dos escores do IRM em três categorias de risco.
- Discutir condutas para cada nível de estratificação proposto.

3. MÉTODOS

3.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal e observacional.

3.2. Local

O presente trabalho foi realizado no Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), na cidade de Florianópolis. Este hospital atende pacientes de todo o estado de Santa Catarina.

3.3. Amostra

Foram pré-selecionadas para o estudo 177 mulheres portadoras de alguma massa ovariana, com indicação de tratamento cirúrgico, atendidas no HU-UFSC, no período entre janeiro de 1997 e setembro de 2008. Setenta e duas pacientes não atenderam aos critérios de inclusão, perfazendo assim, uma amostra final de 105 pacientes.

3.3.1. Critérios de inclusão

Foram abrangidos no estudo pacientes legalmente capacitadas que contavam com o registro das seguintes informações em prontuário:

- Identificação;
- Estado menopausal;
- Dados da ultra-sonografia pélvica transvaginal pré-operatória;
- Nível sérico pré-operatório do marcador tumoral CA 125;
- Diagnóstico anátomo-patológico pós-operatório.

3.3.2. Critérios de exclusão

Foram descartadas do estudo pacientes cujos dados disponíveis nos prontuários não eram suficientes para cumprir todos os critérios estabelecidos para inclusão e aquelas que se recusaram a fazer parte do trabalho.

3.4. Procedimentos

Para analisar o desempenho do IRM na avaliação pré-operatória de massas anexiais, primeiramente foi realizado um levantamento das pacientes submetidas a ooforectomia, uni ou bilateral, no período considerado, de acordo com os registros identificados no Serviço de Anatomia Patológica (SAP). Em seguida foram solicitados os respectivos prontuários no Serviço de Arquivos Médicos e Estatísticos (SAME) do HU-UFSC e preenchida a ficha de coleta de dados (Apêndice 1). Na sequência calculou-se o IRM de cada paciente incluída na amostra.

3.5. Instrumento

O IRM é um índice obtido do produto de 3 variáveis, a saber:

1. Escore atribuído às alterações observadas no exame de ultra-sonografia;
2. Escore atribuído ao estado menopausal da paciente;
3. Valor absoluto do marcador tumoral CA 125 (em U/mL).

Dessa forma, temos:

$$\text{IRM} = U \times M \times \text{CA 125}$$

U: Escore da ultra-sonografia

M: Escore do estado menopausal

CA 125: Valor absoluto da dosagem sérica do CA 125 (em U/mL)

Os escores foram conferidos da seguinte maneira:

- Estado menopausal: Pré-menopausa: escore 1.
Pós-menopausa: escore 3.
- Na avaliação ultra-sonográfica foram incluídos 5 critérios: multiloculações, bilateralidade, presença de elementos sólidos, ascite e evidências de metástase. Na presença de nenhum dos elementos ou apenas um deles, atribuiu-se o escore 1. Na visualização de dois ou mais achados, foi conferido o escore 3.
- Como não há uma padronização nos laudos no que diz respeito à linguagem utilizada, estipulou-se que resultados referindo “massa complexa” ou “massa heterogênea”, por subentenderem mais de uma alteração, seriam contabilizados com o escore 3.
- Para fins de análise de cada variável ultra-sonográfica isolada, “massa complexa” foi definida como multiloculações e elementos sólidos e “massa heterogênea” como elementos sólidos.

3.6. Análise Estatística

A coleta, organização, análise estatística, representação gráfica e tabelas foram realizadas utilizando-se o programa Microsoft® Office Excel 2007. A análise estatística dos dados coletados foi submetida aos testes estatísticos “Qui-Quadrado” e “t de Student”, utilizando-se o software Epi Info 6. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. A acurácia, valores preditivos positivos e negativos também foram calculados. Para melhor avaliação da sensibilidade e especificidade, as variáveis contínuas foram plotadas em curva ROC (Receiver-Operating Characteristic), utilizando o programa estatístico Stata 9.0.

3.7. Aspectos éticos

O presente trabalho foi submetido à avaliação por parte do Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos da UFSC sob número 071/08 sendo o projeto aprovado em 30 de maio de 2008. As pacientes foram informadas sobre o estudo e aquelas que concordaram com a inclusão, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2).

4. RESULTADOS

No presente estudo, 105 mulheres preencheram os critérios de inclusão. A idade das pacientes variou entre 14 e 92 anos, resultando numa média de 48,54 anos. Uma grande parcela apresentou idade acima de 50 anos (Figura 1).

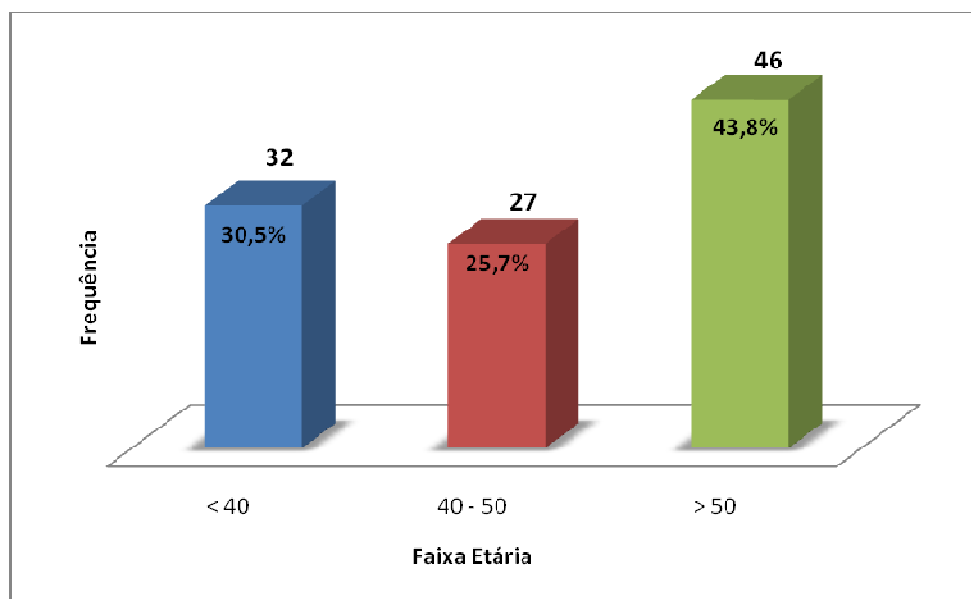


Figura 1 – Distribuição e percentual das pacientes conforme faixa etária.

Das 105 pacientes incluídas no estudo, 64 (60,9%) apresentaram tumores benignos, 36 (34,3%) malignos e 5 (4,8%) tumores *borderline* (Figura 2). Dois dos tumores malignos eram primariamente gastrointestinais (Tumores de Krukenberg). Uma das pacientes foi submetida a duas intervenções cirúrgicas em anos diferentes, com investigação de apenas um dos ovários em cada momento. Desta forma, para efeitos estatísticos, esta paciente foi contabilizada duas vezes, ambas com diagnóstico final de tumor benigno.

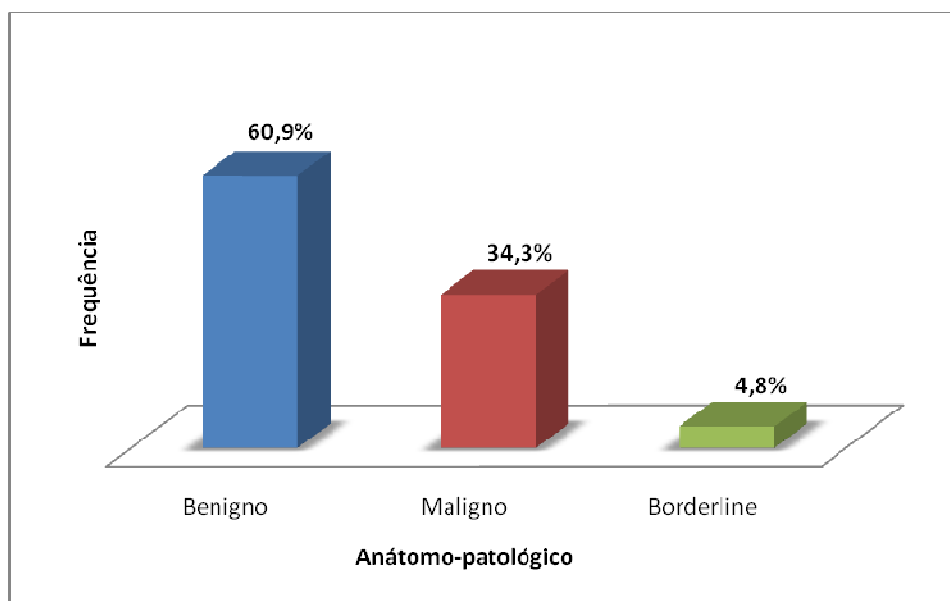


Figura 2 – Percentual das pacientes conforme o laudo anátomo-patológico.

4.1. Estado Menopausal

Da amostra estudada, 57 (54,3%) mulheres estavam em pré-menopausa e 48 (45,7%) eram pacientes já menopausadas (Figura 3).

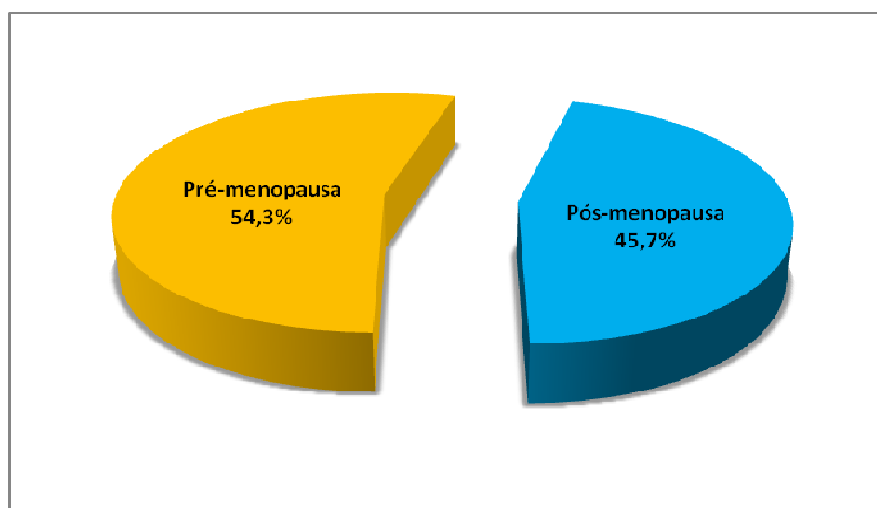


Figura 3 – Percentual das pacientes segundo estado menopausal.

Entre os 36 casos de tumores malignos, 14 (38,9%) ocorreram na pré-menopausa e 22 (61,1%) na pós-menopausa. Das 64 pacientes com tumores benignos, 41 (64,1%) estavam na pré-menopausa e 23 (35,9%) eram menopausadas, o que foi significativo ($p < 0,05$). Porém, quando comparados com os casos *borderline*, não reproduziram este

resultado: $p = 0,96$ e $p = 0,28$ para malignos e benignos, respectivamente. A tabela 1 apresenta estes resultados.

Tabela 1 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e estado menopausal.

	Estado Menopausal					
	Pré-menopausa		Pós-menopausa		Total	
Anátomo-patológico	n	%	n	%	n	%
Benigno	41	64,1	23	35,9	64	60,9
Maligno	14	38,9	22	61,1	36	34,3
<i>Borderline</i>	2	40,0	3	60,0	5	4,8
Total	57	54,3	48	45,7	105	100,0

4.2. Ultra-sonografia

No exame ultra-sonográfico foram avaliadas a presença de cinco alterações: multiloculações, bilateralidade, presença de elementos sólidos, evidências de metástase e ascite. A distribuição percentual destas alterações está representada na figura 4.

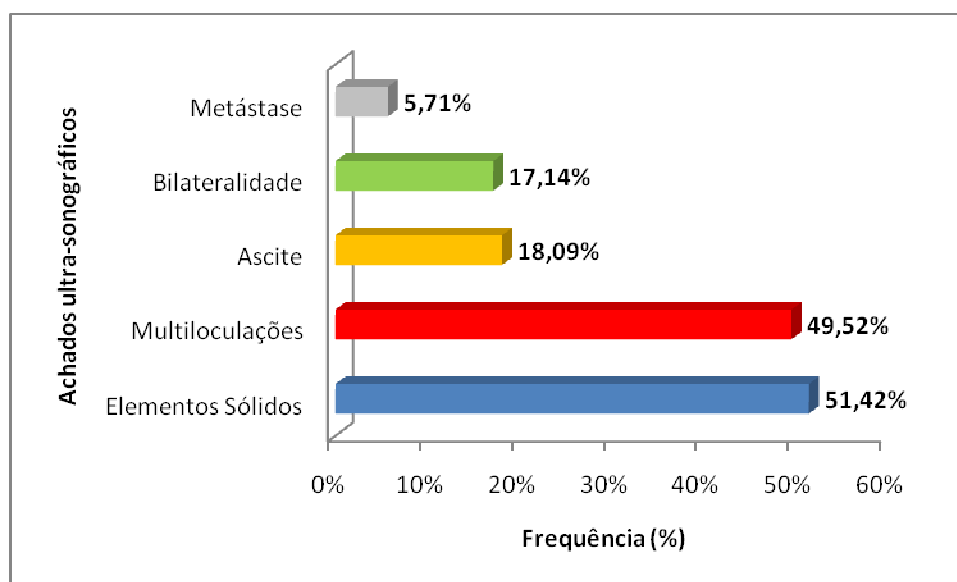


Figura 4 – Distribuição percentual dos achados ultra-sonográficos.

De acordo com os critérios estabelecidos, verificou-se que 60 (57,1%) pacientes apresentaram laudo com apenas uma ou nenhuma alteração. Nas 45 (42,9%) restantes foram observadas 2 ou mais alterações sugestivas de malignidade. Deste grupo, 51,1% tiveram confirmação de neoplasia maligna e 40% eram portadoras de algum tumor benigno. Das

com apenas uma alteração, 76,7% possuíam diagnóstico de benignidade. Estes dados estão expressos na tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição e percentual das pacientes conforme laudo anátomo-patológico e achados ultra-sonográficos.

Anátomo-patológico	Achados ultra-sonográficos									
	Até um (escore 1)				Dois ou mais (escore 3)				Total	
	n	% ¹	% ²	% do total	n	% ¹	% ²	% do total	n	%
Benigno	46	76,7	71,9	43,8	18	40	28,1	17,1	64	60,9
Maligno	13	21,7	36,1	12,4	23	51,1	63,9	21,9	36	34,3
<i>Borderline</i>	1	1,6	20,0	0,9	4	8,9	80,0	3,9	5	4,8
Total	60	100,0		57,1	45	100,0		42,9	105	100,0

1 – Porcentagem em relação ao escore do US 2 – Porcentagem em relação ao tipo histológico

A frequência de aparecimento dos achados e a relação com o resultado anátomo-patológico dos tumores estão expressos na tabela 3.

Tabela 3 – Frequência dos achados ultra-sonográficos das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico.

Anátomo-patológico	Achados ultra-sonográficos				
	Elementos	Multiloculações	Ascite	Bilateralidade	Metástase
	Sólidos				
Benigno	28	32	4	10	2
Maligno	22	16	15	7	4
<i>Borderline</i>	4	4	0	1	0
Total	54	52	19	18	6

A frequência de aparecimento de alterações ultra-sonográficas entre os casos malignos e benignos foi demonstrada na figura 5.

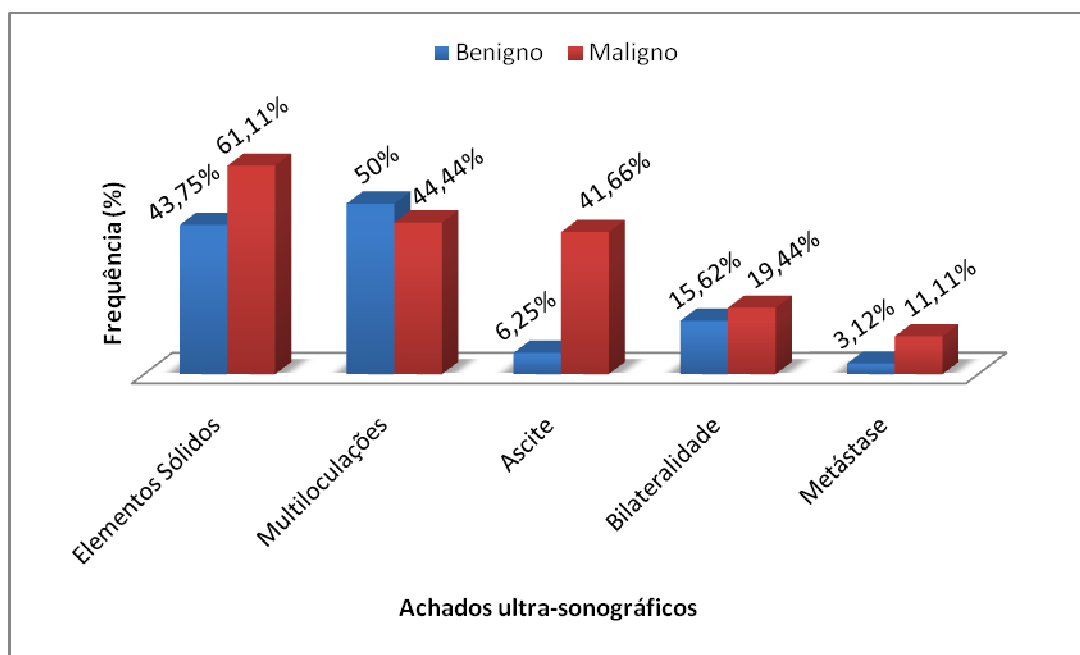


Figura 5 – Frequência dos achados ultra-sonográficos de acordo com o laudo anátomo-patológico.

Entre os casos benignos, houve presença de mais de uma alteração em 18 (28,1%) pacientes. Ao comparar com os casos malignos, estes resultados têm significância estatística ($p < 0,001$). Entre as pacientes com tumores *borderline*, em 4 (80%) foram visualizadas 2 ou mais alterações. Quando comparado ao diagnóstico benigno, os resultados possuem significância estatística ($p = 0,01$); no entanto não produziram os mesmos resultados ao ser confrontado com os casos malignos ($p = 0,47$).

4.3. CA 125

Com relação à avaliação dos níveis séricos do marcador CA 125, a média dos resultados entre os 64 casos benignos foi de 30,87 U/mL. Nos 36 casos malignos, a média foi de 596,51 U/ml e 53,64 U/ml entre os 5 casos *borderline*.

Baseado no ponto de corte das dosagens do CA 125 no valor de 35 U/ml, verificou-se que 54 (84,4%) casos benignos estavam abaixo desse valor. Entre as pacientes com confirmação de malignidade, 25 (69,4%) estavam acima desse valor de corte, assim como 3 dos 5 casos *borderline*. A diferença entre os casos benignos e malignos foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Comparando-se os tumores *borderline* com os benignos e malignos, os valores de p calculados foram 0,01 e 0,67 respectivamente, havendo significância estatística apenas com o primeiro.

Tabela 4 – Distribuição das dosagens de CA 125 quanto ao caráter histológico dos tumores, considerando como valor de corte 35 U/mL.

Anátomo-patológico	CA125					
	<35		≥35		Total	
	n	%	n	%	n	%
Benigno	54	84,4	10	15,6	64	60,9
Maligno	11	30,6	25	69,4	36	34,3
<i>Borderline</i>	2	40,0	3	60,0	5	4,8
Total	67	63,8	38	36,2	105	100,0

4.4. IRM

A análise dos resultados obtidos foi feita segundo o protocolo de triagem do Guideline Nº 34 da RCOG²⁷ com os valores de corte < 25, 25-250 e >250 e estão representados na tabela 5.

Tabela 5 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e classificação pelo IRM.

Anátomo-patológico	IRM							
	<25		25-250		>250		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Benigno	26	40,6	31	48,5	7	10,9	64	60,9
Maligno	0	0,0	15	41,7	21	58,3	36	34,3
<i>Borderline</i>	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	4,8
Total	27	25,7	47	44,8	31	29,5	105	100,0

Foi verificado que 27 (25,7%) mulheres do total de 105 obtiveram um IRM < 25. Destes, 96,3% eram benignos e 1 caso *borderline*. Quarenta e sete (44,8%) pacientes receberam IRM variando de 25 a 250, sendo que 66,0% destes eram benignos e 31,9% eram malignos. Dos 31 casos com IRM > 250 (29,5% do total), 21 (67,7%) eram malignos, 7 (22,6%) eram benignos e 3 eram *borderline* (Figura 6).

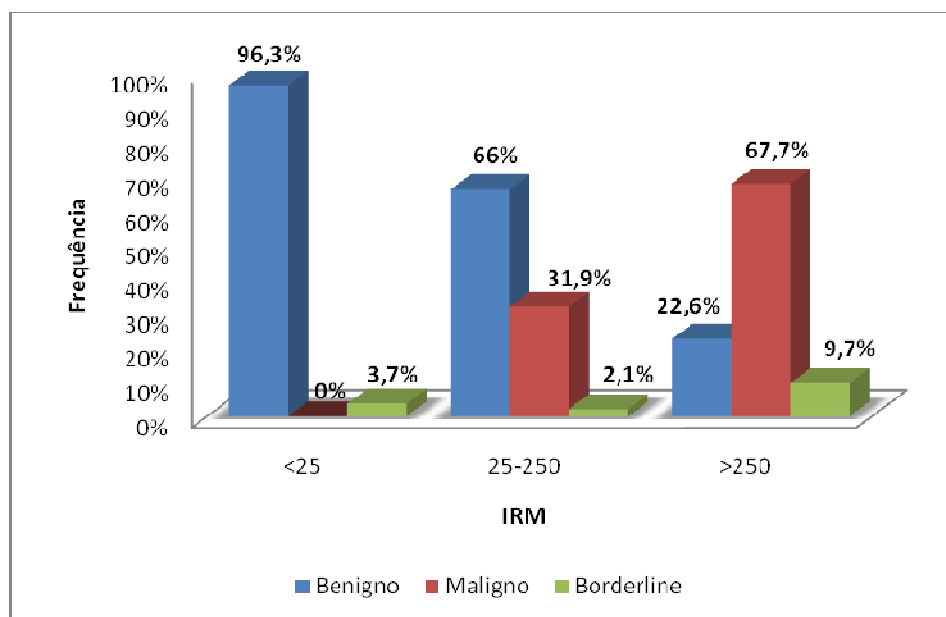


Figura 6 – Distribuição percentual das pacientes de acordo com a classificação segundo IRM e tipo histológico

A partir dos resultados obtidos e analisando os pontos de corte, o IRM < 25 evidenciou uma sensibilidade de 40,6% e uma especificidade de 97,6% (85,6 – 99,9) na presunção de lesões benignas, com valor preditivo positivo de 96,3% para este tipo histológico, valor preditivo negativo de 51,3% e acurácia de 62,85%. Para IRM > 250, a sensibilidade foi de 58,54% e uma especificidade de 89,06% (78,2 – 95,1) para lesões malignas, valor preditivo positivo de 77,4%, valor preditivo negativo de 77,0% e acurácia de 77,14%.

4.5. Comparação entre as variáveis

Tabela 6 – Sensibilidade, Especificidade, VPP, VPN e Acurácia das variáveis: Estado pós-menopausal, US, dosagem sérica do marcador CA 125 e IRM.

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
Estado pós-menopausal	60,98	64,06	52,08	71,93	62,85
US	65,85	71,88	60,00	76,67	69,52
CA 125 (35 U/ml)	68,29	84,38	73,68	80,60	78,09
IRM (200)	60,98	89,06	78,10	78,10	78,10

Os parâmetros IRM e CA 125 foram avaliados em curva ROC (aplicável somente a variáveis contínuas).

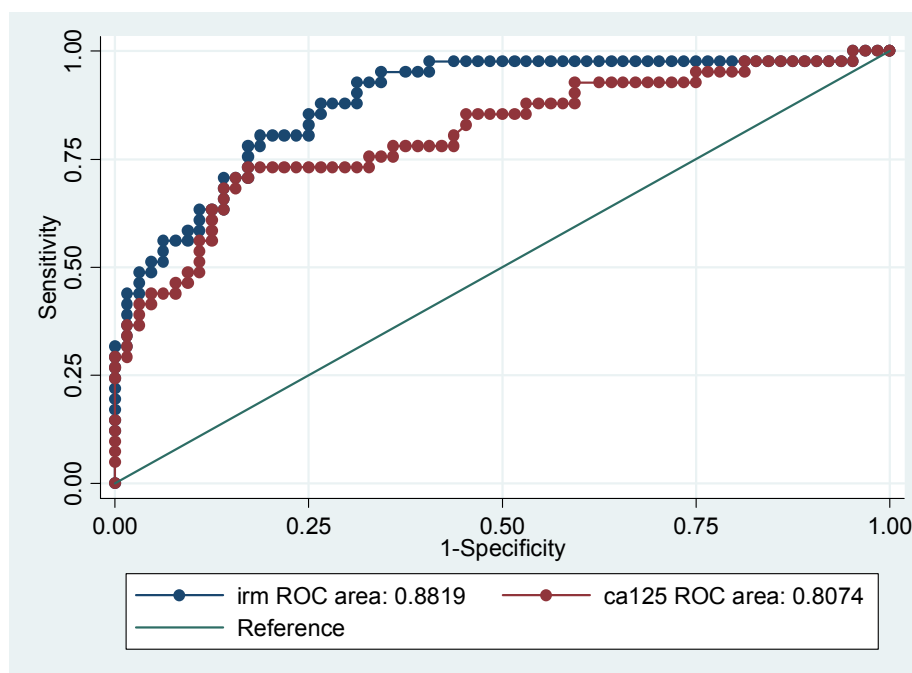


Figura 7 – Curva ROC com as variáveis CA 125 e IRM.

As informações fornecidas pelas curvas traçadas estão resumidas na tabela 7.

Tabela 7 – Informações obtidas com a curva ROC das variáveis CA 125 e IRM.

	Área sob a curva	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Ponto de corte
CA 125	0,807	73,17	82,81	32,8
IRM	0,881	80,49	81,25	89,46

Os pontos de corte apresentados na tabela representam os valores com os quais obtemos a maior sensibilidade e especificidade das variáveis analisadas. A área sob a curva tem relação com o desempenho do teste em detectar os casos positivos em relação ao critério pesquisado. Uma área maior de 0,6 revela que o teste possui bom poder de detecção. A diferença entre as áreas (0,073) foi significativa ($p = 0,006$).

Através da curva ROC, pôde-se estratificar valores do IRM e a sensibilidade, a especificidade, os VPP e VPN e a acurácia de cada um deles, apresentados na tabela 8.

Tabela 8 – Sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e acurácia para diferentes valores de IRM

IRM	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)	Acurácia (%)
25	97,56	40,63	51,3	96,3	62,86
29	97,56	59,38	60,6	97,4	74,28
75	80,49	76,56	68,8	86	78,1
89	80,49	81,25	73,3	86,7	80,95
100	75,61	82,81	73,8	84,1	80
150	70,73	85,94	76,3	82,1	80
200	60,98	89,06	78,1	78,1	78,1
250	58,54	89,06	77,4	77	77,14

A partir da análise de cada um dos pontos de corte, observou-se que, para nossa amostra, o IRM de 29 foi o melhor valor obtido para presunção de benignidade. Para IRM < 29, verificou-se uma sensibilidade de 59,4%, especificidade de 97,6% (85,6 – 99,9), VPP = 97,4%, VPN = 60,6% e acurácia de 74,28% para diagnóstico de tumor benigno.

Comparando-se os valores do IRM de 200 e 250, percebe-se que o primeiro possui uma sensibilidade maior em relação ao segundo, em torno de 61%, mantendo a mesma especificidade – 89,06% (78,2 – 95,1). Os VPP e VPN também são maiores com IRM > 200, obtendo uma acurácia de 78,1%.

Com base nesses pontos de corte, é possível elaborar uma nova subdivisão das pacientes conforme o IRM, sendo esta mais adequada para nossa população, conforme demonstrado nas tabelas 9 e 10 e figura 8.

Tabela 9 – Distribuição e percentual das pacientes de acordo com o laudo anátomo-patológico e classificação pelo IRM com os pontos de corte <29, 29-200 e >200.

IRM								
Anátomo-patológico	< 29		29-200		>200		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Benigno	38	59,4	19	29,7	7	10,9	64	60,9
Maligno	0	0,0	14	38,9	22	61,1	36	34,3
Borderline	1	20,0	1	20,0	3	60,0	5	4,8
Total	39	37,1	34	32,4	32	30,5	105	100

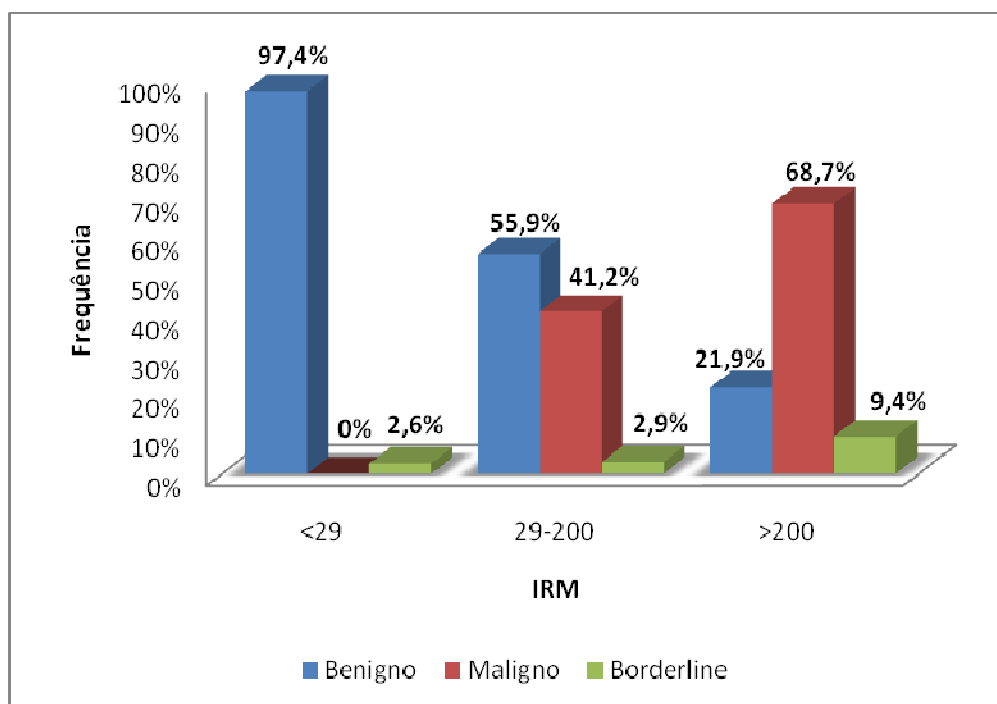


Figura 8 – Distribuição percentual das pacientes de acordo com a classificação segundo IRM e tipo histológico ajustada à população do estudo.

Tabela 10 – Distribuição percentual das mulheres de acordo com a classificação segundo IRM e risco de câncer em cada categoria.

Risco	IRM	Mulheres (%)	Risco de câncer (%)
Baixo	<29	37,1	5,00
Moderado	29-200	32,4	42,42
Alto	>200	30,5	78,13

5. DISCUSSÃO

A análise pré-operatória de uma paciente com massa anexial é de suma importância para a correta escolha do serviço de referência para qual o iremos encaminhá-la. Ademais, a distinção entre um tumor com grande risco de malignidade e um de pequeno risco altera drasticamente a sua maneira de condução. A presença de uma alteração ovariana pode variar desde uma conduta expectante até cirurgias radicais, com prognósticos bem distintos entre si.

Infelizmente os sintomas iniciais de uma mulher com alguma tumoração no ovário são pobres, e quando presentes, são em grande parte inespecíficos. Muitas vezes, o primeiro sinal evidente surge no momento do exame físico executado pelo profissional, e significativa parcela já se encontra em estágio avançado neste momento. No intuito de aprimorar os métodos diagnósticos pré-operatórios, inúmeros estudos já foram produzidos, avaliando principalmente idade, estado menopausal, exames de imagem e dosagem de marcadores tumorais. Entretanto, nenhum destes métodos utilizados individualmente tem demonstrado performance significativa no diagnóstico pré-operatório de massas ovarianas malignas.²⁰ Inicialmente proposto por Jacobs et al.²⁵ em 1990, o Índice de Risco de Malignidade mostrou um acréscimo substancial na sensibilidade e especificidade na detecção de massas malignas em comparação com a análise isolada de cada variável que compõe o algoritmo.

A incidência, a evolução desfavorável e o aumento da mortalidade estão fortemente ligados com idades mais avançadas²⁸. A detecção precoce de um tumor ovariano influencia profundamente o prognóstico da paciente, uma das justificativas pela intensa investigação por melhores métodos de rastreio. Segundo Ries et al.²⁹, num estudo envolvendo 20.772 casos de câncer do ovário a partir do banco de dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, verificaram que a sobrevida varia de acordo com o estágio e também que a sobrevida de jovens é bem maior do que a de idosas, mesmo após o ajuste de acordo com a expectativa de vida em cada grupo etário. Amunni et al.³⁰ estudaram 115 pacientes portadoras de câncer de ovário e observaram que nas pacientes com idade superior a 65 anos, o prognóstico foi pior, tanto devido à neoplasia como à prevalência de tumores mais indiferenciados.

O surgimento de neoplasia maligna antes dos 40 anos de idade é bastante incomum. Yancik et al.³¹ verificaram uma incidência de carcinoma de ovário de 15,7 por 100.000 mulheres entre 40 e 44 anos, elevando-se para 35 após os 50 anos, com um pico de 54 entre os 75 e 79 anos. Em nosso estudo, mais de 61% das pacientes com câncer possuíam idade acima

de 50 anos no momento do diagnóstico, com uma média de 54,5 anos. Entre os casos benignos, a média de idade foi de 43,9 anos. Ambos os resultados não estão aquém dos obtidos pela literatura, onde se descrevem uma média de 50 a 53 anos nas pacientes com diagnóstico de malignidade e 34 a 42 anos nos casos benignos.^{12, 16}

Outro aspecto de grande valor é com relação ao estado menopausal das pacientes. A maioria dos tumores malignos de ovário acomete mulheres em pós-menopausa, seja o câncer primário ou o metastático. Nestas pacientes observa-se menor proporção de falso-positivos, possivelmente pela baixa frequência de endometriomas e abscessos tubo-ovarianos na fase pós-menopausal.²⁶ É verificada também uma maior incidência de tumores malignos nos casos de menopausa tardia, provavelmente devido ao maior número de posturas ovulares.³² No presente trabalho, 61% das mulheres com neoplasia maligna estavam na pós-menopausa, enquanto que entre aquelas com confirmação de benignidade, apenas 36% eram menopausadas.

A incorporação da ultra-sonografia ao arsenal diagnóstico dos tumores pélvicos trouxe grande avanço tanto para diagnosticá-los, como para avaliar as características morfológicas dos mesmos. A literatura mostra que quanto maior o número de alterações ultra-sonográficas suspeitas, maior a acurácia para o diagnóstico diferencial entre tumores benignos e malignos do ovário³². A literatura especializada contém vários estudos sobre critérios e escores para o diagnóstico diferencial quanto à benignidade e malignidade dos tumores pélvicos. Os trabalhos de Jacobs et al.²⁵, bem como os de Szejnfeld³³ e os de Merz et al.³⁴, descreveram vários achados ultra-sonográficos suspeitos de malignidade. Apesar do avanço tecnológico, segundo Wikland e Granberg³⁵ não é possível encontrar critério ultra-sonográfico típico de malignidade. A ultra-sonografia via transvaginal é o exame de escolha na avaliação de massas pélvicas, visto que quando comparada à modalidade transabdominal, permite melhor detalhamento dos anexos, podendo detectar massas antes de serem clinicamente aparentes³⁶. Vários estudos têm demonstrado a importância do estudo do doppler nos tumores ovarianos, mas alguns autores têm relatado que a escala de cinza é tão boa ou melhor que a dopplervelocimetria para distinguir tumores benignos e malignos.^{37, 38} O exame ultra-sonográfico realizado por profissionais experientes apresenta sensibilidade superior aos marcadores tumorais.³⁹ Sato et al.⁴⁰, realizaram um estudo envolvendo 183.000 mulheres assintomáticas. Elas foram submetidas a uma avaliação ultra-sonográfica transvaginal anual e acompanhadas por 10 anos. Os autores observaram que após a instituição do exame de rotina, ocorreu um acréscimo de 29,7% para 58,8% no diagnóstico de casos malignos em estágio I. Ferriani⁴¹ elabora um comentário a respeito deste trabalho, afirmando que o custo deste

screening em uma população geral deve ser levado em conta, mas o que os autores advogam é que este custo ainda é menor do que o custo do tratamento da doença, desde seu diagnóstico até a morte da paciente. Em termos de saúde pública, esta análise deve ser feita criteriosamente, principalmente na realidade de nosso país. Outros autores apontam para um lado negativo neste rastreio sem uma indicação precisa. Dois trabalhos demonstram alguns problemas que este exame de rotina pode trazer. Em um deles com 3.220 mulheres assintomáticas na pós-menopausa, houve indicação de 44 laparotomias exploradoras após avaliação ultra-sonográfica transvaginal. Destas, apenas três casos eram tumores primários do ovário⁴². Outro com 6.470 mulheres submetidas a acompanhamento ultra-sonográfico via transvaginal foram encontrados 90 casos de alterações persistentes ao US em mulheres assintomáticas. Destes, apenas seis casos foram positivos⁴³. Importante salientar que na ultra-sonografia pode ocorrer um número considerável de falso-positivos devido às características dos tumores, como por exemplo, os teratomas e endometriomas, que são massas benignas e que podem ser confundidos com tumores malignos. Outrossim, convém destacar que a acurácia do exame sofre influência de acordo com o preparo do examinador e a qualidade do equipamento que está sendo utilizado¹⁵. No presente estudo, a alteração ultra-sonográfica de maior frequência foi a presença de elementos sólidos.

A suspeita de malignidade de uma massa anexial ao ultra-som está diretamente relacionada ao número de alterações visualizadas. Ainda não há uma diretriz ou um protocolo a respeito de quantas e quais alterações são necessárias serem investigadas para fazer o diagnóstico diferencial. Alguns autores preferem obter o máximo de detalhes possíveis sobre a massa a ser investigada, como excrescências papilares, tamanho de septos e suas formas e características da cápsula³². Outras alterações possíveis são; bilateralidade, multilocularidade, presença de elementos sólidos, ascite e evidências de metástase⁴⁴. Em nosso estudo, a ultra-sonografia foi avaliada segundo os 5 critérios anteriormente mencionados. Verificou-se que dos 36 casos malignos, 23 apresentaram duas ou mais alterações. Os achados mais frequentes neste grupo foram a presença de multiloculações e elementos sólidos, correspondendo a 44% e 61% respectivamente. Entre os benignos, apenas 18 dos 64 casos apresentaram mais de uma alteração ao exame de imagem. No entanto, com relação às pacientes com escore 3 pelo US, observou-se que 40% delas eram portadoras de tumores benignos. Uma das dificuldades deste estudo foi justamente relacionada aos laudos ultra-sonográficos contidos nos prontuários. Além da grande maioria não possuir cópia do exame anexado, a transcrição dos laudos, muitas vezes, omitia detalhes importantes a respeito da massa anexial, fato que influenciou diretamente nestes resultados. Ademais, a linguagem utilizada na descrição dos exames não

era padronizada e as ultra-sonografias não eram executadas pelo mesmo profissional e nem se tem conhecimento da capacitação de cada examinador. A habilidade restrita dos examinadores acabou influenciando diretamente nos resultados do estudo. Exemplo disso foi a evidência de metástase ao US em dois casos de tumores benignos. Davies et al.⁴⁵ também mencionam esta dificuldade na interpretação do US e reportam um estudo de Finkler et. al.⁴⁶, em que houve um acréscimo de 30% para 62% no diagnóstico de câncer entre um exame de US inicial e uma reexame executado por um especialista.

A dosagem de marcadores tumorais é outro armamento que vem sendo utilizado na investigação de massas anexiais. O marcador ideal reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva, além de ser órgão-sítio específico e ter meia-vida curta, permitindo acompanhar temporariamente as mudanças do tumor. Para o câncer de ovário este marcador ainda não existe, e a maioria dos marcadores disponíveis peca pela falta de especificidade e sensibilidade.⁴⁷ Segundo a revisão de Almeida et al.⁴⁷, alguns marcadores podem se elevar na presença de um tumor de ovário. Entre eles estão descritos o MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma), CA 72.4, β -HCG, CA 15.3, CA 19.9 e CA 125. Este último com sensibilidade de 80% a 85%, variando de acordo com o estadiamento, sendo 50% no estágio I e 92% e 94% nos estágios III e IV respectivamente.

Num estudo envolvendo 296 casos de câncer de ovário, em apenas 22% (65) não ocorreu elevação deste marcador.⁴⁴ Em outro trabalho com 228 mulheres pós-menopausadas, portadoras de massas pélvicas e avaliadas com CA 125, ultra-som e exame físico, a acurácia do CA 125 foi 77%, estando acima do exame pélvico (76%) e da ultra-sonografia (74%).⁴⁹ Não se recomenda a utilização do CA 125 para rastreamento de câncer de ovário em mulheres assintomáticas, mesmo em combinação com outras ferramentas de investigação. Porém, ele auxilia significativamente como parâmetro diagnóstico na investigação de massas pélvicas.⁴⁹ No presente trabalho, apenas 10 dos 64 casos benignos houve aumento do antígeno acima do valor de corte utilizado. Isto pode ser justificado pelo fato de que alguns acometimentos pélvicos benignos, como endometriomas, fibro-tecomas, inflamações pélvicas e abscessos tubo-ovarianos produzirem aumento dos níveis do CA 125.⁴⁵ Nos casos *borderline*, ocorreu aumento em 3 (60%) das 5 mulheres deste grupo. Apesar da pequena amostra, os resultados não diferem muito das encontradas na literatura⁵⁰. Entre as pacientes com tumores malignos, 69,4% apresentaram aumento dos níveis séricos do marcador. Com base nesses resultados, sugere-se que a dosagem deste antígeno seja sempre solicitada na investigação de massas anexiais.

Tendo em vista a necessidade de se buscar novos elementos que propiciem suporte na diferenciação entre tumores ovarianos benignos e malignos, diversos estudos foram efetuados com este objetivo. Como já foi exposto anteriormente, Jacobs et al.²⁵ foram os precursores na avaliação do uso do Índice de Risco de Malignidade em mulheres portadoras de massas anexiais. Neste estudo, os autores combinaram dados de US, dosagem sérica do marcador tumoral CA 125 e o estado menopausal das pacientes. Os resultados obtidos foram encorajadores. O IRM mostrou uma sensibilidade de 85,4% e especificidade de 96,9% na previsão de neoplasias malignas de ovário. Baseados nesta primeira pesquisa, muitos outros foram executados em outros centros^{8, 12, 20, 26, 32}, e em todos eles, os resultados do IRM se mostraram acima do que o uso isolado das variáveis com compõe o índice. Bailey et al.⁸ aplicaram este mesmo método, durante 18 meses nos anos de 2000 e 2001, nas unidades primárias e secundárias de atendimento. Um total de 182 pacientes foram encaminhadas a um centro terciário. Verificaram que índices > 200 apresentaram sensibilidade de 88,5% para lesões invasivas e valor preditivo positivo de 86,8% no diagnóstico de tumores *borderline* e malignos, valores que se aproximaram daqueles obtidos por Jacobs et al.²⁵ Em nossa amostra, o valor que apresenta aliadas maiores sensibilidade e especificidade foi o índice no corte de 89.

Em 2003, a Royal College of Obstetricians and Gynecologists elaborou um Guideline²⁷ fornecendo informações, baseadas em evidências clínicas, para investigação e manejo de mulheres pós-menopausadas com cisto ovariano. Foi então sugerido um protocolo de manejo, subdividindo as pacientes em três classes de risco segundo os valores do IRM. Em nosso estudo, os melhores valores de corte observados à estratificação da curva ROC foram: < 29, 29 – 200, > 200. Verificou-se que com esta nova subdivisão, houve um aumento da acurácia, para IRM < 29, de 62,85% para 74,28% na presunção de lesões benignas. Dessa forma, ocorreu um acréscimo de 96,3% para 97,4% das pacientes benignas nesta faixa, e decréscimo de 66% para 55,9% na estratificação intermediária do IRM de 29-200 e de 22,6% para 21,9% para índices acima de 200. O IRM > 200 também revelou elevação da acurácia, de 77,1% para 78,1%, assim como a sensibilidade, que passou de 58,5% para aproximadamente 61% de sensibilidade, sem haver perda da especificidade. Como resultado, o percentual de pacientes com diagnóstico de tumor maligno aumentou de 67,7% para 68,7%.

A principal vantagem da subdivisão em três categorias de risco segundo o IRM é a individualização do manejo para cada mulher. Pacientes com valores do IRM inferiores a 29 possuem uma chance de malignidade de 5%, podendo assim ser conduzidas em unidades de atenção primária ou por ginecologista geral. O acompanhamento expectante, com

reavaliações frequentes, pode ser realizado nesta categoria de risco, ou internação em hospital dia quando for indicada uma intervenção cirúrgica. Mulheres com $IRM > 200$, possuem um risco de malignidade de 78,13%, devendo assim ser guiadas para unidades com maior infraestrutura, com ginecologista oncológico e equipe capacitada para abordagem laparotômica clássica. Segundo nosso estudo, mais de 67% das pacientes atendidas teriam conduta definida, isto é: 37,1%, com $IRM < 29$, poderiam ser investigadas em unidade local de saúde ou com ginecologista geral; 30,5%, com $IRM > 200$ foram corretamente encaminhadas ao HU, devido à forte suspeita de malignidade, apesar de 31,3% não possuírem laudo anatomo-patológico de tumor maligno.

A maior dúvida sobre a condução clínica reside no intervalo intermediário, sendo que no presente estudo, esta subdivisão foi com o IRM variando de 29 a 200, havendo uma chance de 42,42% para neoplasia maligna. Com base na referência do IRM de 89,46, em que se conseguiu maior sensibilidade e especificidade para diagnóstico pré-operatório de malignidade, acredita-se que pacientes com índice de risco entre 29 e 89 devam ser manejados cuidadosamente, e encaminhadas a um serviço especializado quando houver forte suspeita de malignidade, seja através de exames ou pela avaliação clínica e epidemiológica. Crê-se também que mulheres acima deste ponto de corte precisam ser encaminhadas a um centro de referência para nova triagem, onde se dispõe de recursos mais avançados, como US com doppler colorido.

Uma das importâncias da estratificação de risco concerne no aspecto da intervenção cirúrgica da paciente. Reis et al.⁵¹ faz um relato de caso e debate sobre a possibilidade de tratamento de cânceres de baixo potencial de malignidade por videolaparoscopia realizado por profissional experiente, abordando as vantagens que esta via pode trazer na exploração desse tipo de tumor. Dottino et al.⁵², enumera alguns benefícios que a videocirurgia oferece, como menor tempo de internação, recuperação mais rápida e menos dolorosa, menor formação de aderências e diminuição de custos individuais, hospitalares e sociais. No entanto ele sugere que o diagnóstico videolaparoscópico só deve ser efetuado em pacientes sem evidências de metástase e que a massa não ultrapasse a linha umbilical. Reforça também que o cirurgião deve ser habilidoso e o diagnóstico imediato de peça de congelação deve ser disponível para que a paciente seja submetida à cirurgia oncológica apropriada se indicado. Ele conclui que é possível, com avanço tecnológico e da habilidade cirúrgica, a remoção de massas anexiais através de videolaparoscopia, sem violar os princípios da cirurgia gineco-oncológica. Segundo um estudo⁵³ envolvendo 115 massas anexiais visualizadas intra-operatório por videocirurgia, foi evidenciado que a presença de vasos atípicos, irregularidade de superfície e

ascite hemorrágica ou turva foram associados com doença maligna, apresentando sensibilidade de 76%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 96%, elementos de vital importância para seguimento do tratamento. Assim sendo, a videolaparoscopia pode ser indicada, em casos selecionados, para abordagem das massas ovarianas de médio risco de malignidade.

A grande diversidade de exames, a falta de informações descritivas nos prontuários e a realização da ultra-sonografia por diferentes profissionais provavelmente influenciou nos resultados do estudo quando comparado a outros, como o de Bailey et al.⁸ e de Davies et al.⁴⁵, apresentando uma baixa sensibilidade nos mesmos pontos de corte do IRM. Apesar dos resultados não se aproximarem dos obtidos pelos estudos anteriormente mencionados, observou-se que o IRM apresentou uma elevada acurácia em comparação com as variáveis isoladas, além do custo reduzido com relação a outros parâmetros mais complexos.

A estratificação do IRM em três faixas de risco possibilitou ainda o desenvolvimento de uma ferramenta baseada em evidência que auxilia o raciocínio clínico, minimizando as decisões empíricas para conduta de massas ovarianas, principalmente as de baixo e alto risco de malignidade.

6. CONCLUSÃO

Os elementos utilizados no estudo e a simplicidade do cálculo do IRM são capazes de fornecer, com boa margem de acerto, auxílio no diagnóstico diferencial pré-operatório entre tumores benignos e malignos, possibilitando que pacientes atendidas no HU-UFSC recebam o melhor tratamento disponível. Ademais, a subdivisão em três categorias de risco oferece amparo para uma melhor triagem das pacientes com massa anexial suspeita, com menos de 35% das pacientes necessitando, em alguns casos, de reavaliações em centro avançado.

Sugere-se que, na população estudada, mulheres com algum tumor ovariano e $IRM < 29$ sejam acompanhadas em unidades básicas de saúde ou por ginecologista geral. Para aquelas com $IRM > 200$, recomenda-se o encaminhamento a um centro de referência devido ao forte potencial maligno do tumor, apesar de que uma pequena parcela apresentará diagnóstico final de neoplasia benigna. Pacientes com IRM variando de 29 a 200 devem ser manejadas com grande atenção, principalmente aquelas com índice acima de 89, e carecem ser referendadas quando houver forte suspeita de malignidade.

Propõe-se que no HU-UFSC, ao se confeccionar os laudos ultra-sonográficos de pacientes com massa anexial, os profissionais sejam guiados por um protocolo de alterações a serem investigadas no exame, para que haja padronização na linguagem, evitando-se omissão de detalhes importantes. Além disso, aconselha-se que cópias dos laudos sejam afixadas nos prontuários para mais fácil revisão do histórico das pacientes em caso de possível reavaliação e re-intervenção.

Novos estudos são necessários envolvendo maior número de mulheres, com exame laboratorial realizado por métodos equivalentes e execução de US transvaginal por equipe experiente.

REFERÊNCIAS

- 1 Pascalicchio JC, Fristachi CA, Castanho PROL, Kue CM, Piatto S, Baracat FF. Epidemiologia do Câncer de Ovário no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia. 2000 III trimestre; nº 11.
- 2 Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. CA Cancer J Clin. 2000 Jan-Feb; 50(1):7-33.
- 3 Breedlove G, Busenhardt C. Screening and detection of ovarian cancer. J Midwifery Womens Health. 2005 Jan-Feb;50(1):51-4.
- 4 Bicalho DS. Neoplasias de Ovário. In: Lages, A.F., Lemos, C.N.C.D., Péret, F.J.A. et al. Ginecologia e obstetrícia: manual para o TEGO. 2.ed. Rio de Janeiro: MEDSI Ed. Médica e Científica, 2000. p. 211-221.
- 5 Rivoire W, Monego HI, Appel M, Capp E, Reis R. Neoplasia do ovário e das trompas de Falópio. In: Freitas F, Menke CH, Rivoire W, Passos EP, eds. Rotinas em Ginecologia. 4. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 309-22.
- 6 Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008 Mar;11(3-4):301-21.
- 7 Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Jr., Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. Obstet Gynecol. 1989 Dec;74(6):921-6.
- 8 Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:30-4.
- 9 Simões PM, Carauta R, Machado JA. Câncer epitelial de ovário. In: Oliveira HC, Lemgruber I, Costa OT, eds. Tratado de ginecologia- FEBRASGO. Rio de Janeiro: Revinter; 2000. p.1326-35.
- 10 Souen J. Condutas preconizadas pela FIGO, a partir de 2003, em relação aos cânceres ginecológicos. Femina. 2005;33(2):153-6.
- 11 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med. 1996 Jan 4;334(1):1-6.
- 12 Aslam N, Banerjee S, Carr JV, Savvas M, Hooper R, Jurkovic D. Prospective evaluation of logistic regression models for the diagnosis of ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2000 Jul;96(1):75-80.

- 13 Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb 1;98(3):172-80.
- 14 Terry KL, Sluss PM, Skates SJ, Mok SC, Ye B, Vitonis AF, et al. Blood and urine markers for ovarian cancer: a comprehensive review. *Dis Markers.* 2004;20(2):53-70.
- 15 Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário - papel os marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(4):222-7.
- 16 Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981 Nov;68(5):1331-7.
- 17 McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, et al. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004 Oct;95(1):9-15.
- 18 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 1993 Nov 18;329(21):1550-9.
- 19 Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A, Weidemann P, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ.* 1996 Nov 30;313(7069):1355-8.
- 20 Torres J, Mauricette S, Faúndes A, Gontijo R, Martinez E, Andrade L. Risk-of-Malignancy Index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Rev Paul Med.* 2002;120(3):72-6.
- 21 Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;170(1 Pt 1):81-5.
- 22 Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol.* 1991 Jul;78(1):70-6.
- 23 Killackey MA, Neuwirth RS. Evaluation and management of the pelvic mass: a review of 540 cases. *Obstet Gynecol.* 1988 Mar;71(3 Pt 1):319-22.
- 24 Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1987 Oct;70(4):578-81.
- 25 Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Oct;97(10):922-9.
- 26 Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S, Morrow CP. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol.* 1997 Apr;89(4):493-500.

- 27 Rufford BD, Jacobs I, Ahmed AA, Farthing AJ, Latimer JA, Lopes ADB, Murdoch JB, Olaitan A, Turner GM. Ovarian cysts in postmenopausal women. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Guideline No. 34. October 2003.
- 28 Piver M, DiCioccio R. The etiology of ovarian cancer. In: Altchek A, Deligdisch L, eds. *Diagnosis and management of ovarian disorders*. New York: Igaku-Shoin; 1996. p. 77-91.
- 29 Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, Hartman AM, Edwards BK. Cancer statistics review 1973-88. Bethesda: National Cancer Institute; 1991. (NIH Publication, no 91-2789).
- 30 Amunni G, Villanucci A, Tavella K, et al. Il .fattore età. nei carcinomi dell'ovario. *Minerva Med* 1998; 89:65-75.
- 31 Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:639-47.
- 32 Fernandes R, Lippi U, Baracat F. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia e o CA-125. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2003;25(5):345-51.
- 33 Szejnfeld S. Tumores ovarianos. In: Pastore A, Cerri GG, editores. *Ultra-sonografia – Ginecologia - Obstetrícia*. 1a ed. São Paulo: Sarvier; 1997. p.615-37.
- 34 Merz E, Weber G, Bahlmann F, Kiesslich R. A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography. Part I: A comparison between the scoring-system and the assessment by an experienced sonographer. *Ultraschall Med* 1998; 19:99-107.
- 35 Wikland M, Granberg S. Ultrasonographic diagnosis of ovarian cystic tumours. In: Bruhat MA, editor. *The Management of Adnexal Cysts*. 1st ed. London: Blackwell; 1994. p.41-4.
- 36 Latorre M, Franco E. Marcadores tumorais e câncer de ovário. In: Abrão F, Abrão M, eds. *Câncer do ovário*. São Paulo: Roca; 1997. p. 52-63.
- 37 Buckshee K, Temsu I, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictor of ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1998;61:51-7.
- 38 Bronley B, Goodman H, Benaceffaf BT. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:434-7.
- 39 Franzin CMMO, Marussi EF, Zeferino LC, Sarian LOZ, Prada MF. Correlação entre as características ultra-sonográficas e o diagnóstico histológico de 446 tumores ovarianos. *Rev Assoc Med Bras* 2006; 52(3): 176-81.

- 40 Sato S, Yokoyama Y, Sakamoto T, Futagami M, Saito Y. Usefulness of mass screening for ovarian carcinoma using transvaginal ultrasonography. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):582-8.
- 41 Ferriani LA. O ultra-som transvaginal é um bom screening para o câncer de ovário? *Rev Assoc Med Bras* 2000; 46(4): 289-311.
- 42 DePriest PD, van Nagell JR, Jr., Gallion HH, Shenson D, Hunter JE, Andrews SJ, et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecologic oncology*. 1993 Nov;51(2):205-9.
- 43 DePriest PD, van Nagell JR, Jr., Gallion HH, Shenson D, Pavlik EJ, et al. Transvaginal Sonography as a Screening Method for the Detection of early ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1997 Nov;65 (3):408-14.
- 44 Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics*. 2004 Apr;3(4):355-66.
- 45 Davies AP, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-931.
- 46 Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstetrics & Gynecology* 1988;72:659-664.
- 47 Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Marcadores Tumoriais: Revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2007; 53(3): 305-316.
- 48 Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov;99(2):267-77.
- 49 Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):679-91.
- 50 Gotlieb W H, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, Novikov I, Ben-Baruch G. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. September 2000. 183(3):541-546.
- 51 Reis RJ, Coelho FA, Zanato AB, Link CA, Maestri D, Edelweiss MIA. Videolaparoscopia para o Tratamento de Câncer de Ovário de Baixo Potencial de Malignidade: Quando Indicar? - Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Ver bras videocir*. 2004; 2(2): 79-82.
- 52 Dottino PR, Levine DA, Ripley DL, Cohen CJ. Laparoscopic Management of Adnexal Masses in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Obstetrics & Gynecology*. February 1999. 93(2):223-228.

- 53 Reis FJC, Neto OBP, Andrade JM, Nogueira AA. Diagnóstico Laparoscópico Intra-Operatório de Massas Anexiais: Critérios Macroscópicos de Malignidade. Rev Bras Ginecol Obstet. 2004;26(3):253

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005.

APÊNDICE 1 – Protocolo para coleta de dados

Identificação

Nome: _____

Nº do prontuário: _____ Registro no SAP: _____

Idade: _____ Ano: _____

US: Multiloculações []

Metástase []

Bilateralidade []

Ascite []

Elem. Sólidos []

Escore: _____

Menopausa: Pré-menopausa []

Pós-menopausa []

Escore: _____

CA 125 ($VR \leq 35$): _____ U/mL

IRM: _____ x _____ x _____ = _____

Laudo Anátomo-Patológico: _____

APÊNDICE 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

Título do Trabalho: “*AValiação DO ÍNDICE DE RISCO DE MALIGNIDADE PARA Câncer DE Ovário EM Pacientes ATENDIDAS NO Hospital UNIVERSITÁRIO: UMA ANÁLISE DA SUBDIVISÃO EM 3 CATEGORIAS DE RISCO*”.

Por favor, leia atentamente o texto e as instruções abaixo antes de decidir se deseja participar do estudo.

O câncer de ovário é uma das mais graves doenças ginecológicas, pois apresenta poucos sintomas inicialmente e, muitas vezes, sua descoberta ocorre somente em fases avançadas. Nestas situações, os tratamentos empregados como cirurgia, quimioterapia e radioterapia, nem sempre são eficientes. Contudo, o câncer de ovário é uma doença curável, e quando suspeitado, é importante que uma conduta seja tomada o mais rápido possível a fim de se avaliar a gravidade da doença e optar pela melhor forma de tratamento.

Além de tumores malignos (cânceres), existem vários tumores benignos de ovário. Eles possuem um tratamento mais simples e, além disso, não precisam passar por cirurgia com tanta urgência.

Muitas vezes, essas doenças benignas podem ser confundidas com o câncer de ovário, pois os exames realizados podem ter resultados semelhantes.

O objetivo desta pesquisa é testar um método que possa auxiliar os médicos a diferenciar os tumores benignos dos malignos antes de encaminhar as pacientes para a cirurgia, tratando primeiramente os casos mais graves.

Quando uma mulher vai ao médico e ao examiná-la ele desconfia que ela possa ter uma doença no ovário, ele solicita um ultra-som e um exame de sangue para prosseguir a investigação.

Nossa proposta é usar estes dados para tentar avaliar, antes da cirurgia, se estamos diante de uma doença benigna ou maligna, e assim, poder oferecer um melhor tratamento às futuras pacientes. No presente estudo, usaremos informações contidas em seu prontuário médico e aplicaremos uma fórmula para avaliar em que grupo sua doença se enquadrava inicialmente. Em seguida, iremos comparar com seu diagnóstico final e ver se a nossa previsão coincide.

Eu, _____ confirmo que Fábio Satake Gonçalves me explicou a pesquisa e pude entender que:

1. O presente estudo faz parte do trabalho para conclusão do curso de medicina na Universidade Federal de Santa Catarina e está sendo orientado pelo Dr. Esdras Camargos, médico ginecologista do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina.
2. Minha participação colaborando neste trabalho é importante porque vai permitir que as futuras pacientes com doença maligna de ovário sejam tratadas com maior agilidade.
3. Posso desistir de participar da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo.
4. Sou livre para não querer participar da pesquisa e que isto não me trará qualquer prejuízo.
5. Todas as informações coletadas de meu prontuário ficarão sob sigilo e só serão utilizadas para a pesquisa.
6. Em caso de dúvida, posso entrar em contato com o pesquisador Fábio Satake Gonçalves pelos telefones: (48) 4141-0511 ou 9944-4932 (inclusive chamadas a cobrar) ou por mensagem via e-mail para: fsatake@hotmail.com.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____